

Traitement médical des syndromes coronaires aigus sans sus-décalage de ST

Jean-Philippe COLLET
Rémi CHOUSSAT
Gilles MONTALESCOT

Institut de cardiologie
Groupe hospitalier La Pitié-La Salpêtrière
75651 Paris Cedex 13
jean-philippe.collet@psl.ap-hop-paris.fr

L'angor instable est l'urgence coronaire la plus fréquente. L'évaluation diagnostique en est l'étape clé et a pour objectif d'évaluer non seulement le risque de morbidité et de mortalité coronaires (troponine), mais aussi le risque hémorragique. L'association des traitements antithrombotiques (aspirine, clopidogrel, héparine de bas poids moléculaire et, éventuellement antagoniste de la glycoprotéine plaquettaire IIb/IIIa) a permis de réduire l'incidence des accidents coronaires graves et de démontrer l'intérêt de la revascularisation précoce par angioplastie, par comparaison avec une approche médicale conventionnelle sans revascularisation systématique.

Le syndrome coronaire aigu sans sus-décalage de ST est une entité clinique hétérogène. Il correspond dans la nouvelle classification nosologique des syndromes coronaires aigus au classique angor instable. L'évaluation diagnostique est une étape clé afin d'individualiser les patients les plus à risque, notamment ceux ayant un infarctus sans onde Q (v. l'article de N. Danchin, p. 619). Comme l'infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST, il résulte de la formation d'un thrombus à la surface d'une plaque d'athérosclérose instable rompue¹ (v. article de A. Tedgui et Z. Mallat, p. 602). À la différence de l'infarctus avec sus-décalage de ST, la thrombose coronaire n'est cependant pas complètement occlusive.

Le traitement vise à empêcher qu'elle ne devienne complète.

L'angor de repos sans sus-décalage de ST est le plus fréquent des syndromes coronaires aigus en raison du vieillissement de la population (25 % des patients admis en unités de soins intensifs cardiologiques sont des octogénaires) et de son meilleur dépistage (intérêt des marqueurs biologiques). À la différence de l'infarctus avec sus-décalage de ST, l'angor instable se caractérise par un risque plus élevé de récidive à court terme.

ÉVALUATION PRÉTHÉRAPEUTIQUE

Il convient d'abord d'assurer le diagnostic et d'évaluer le risque d'accident

TABLEAU I

Facteurs pronostiques de la mortalité hospitalière dans le registre mondial GRACE, validé dans tous les syndromes coronaires aigus (avec ou sans sus-décalage de ST)

Facteur de risque	OR (IC 95 %)	Score GRACE
Arrêt cardiocirculatoire rescucité	4,3	+39
Modification du segment ST	2,4	+28
Stade Killip	2,0 par stade	0 à 59
Âge	1,7 par dizaine au-delà de 30 ans	1 à 100
Élévation de la troponine	1,6	+14
Pression artérielle systolique	1,4 par 20 mmHg au-delà de 200	0 à 58
Fréquence cardiaque	1,3 par 30 battements au-delà de 50	0 à 46
Créatininémie	1,2 par mg/dL au-delà de 4	0 à 28

OR : odds ratio (rapport des cotes ou risque relatif estimé de décès intra-hospitalier). IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %. Créatinémie : 1 mg équivaut à 83 µmol.

Syndromes coronaires aigus

TABLEAU II

Évaluation clinique de la fonction ventriculaire gauche et biologique de la fonction rénale

Stade Killip

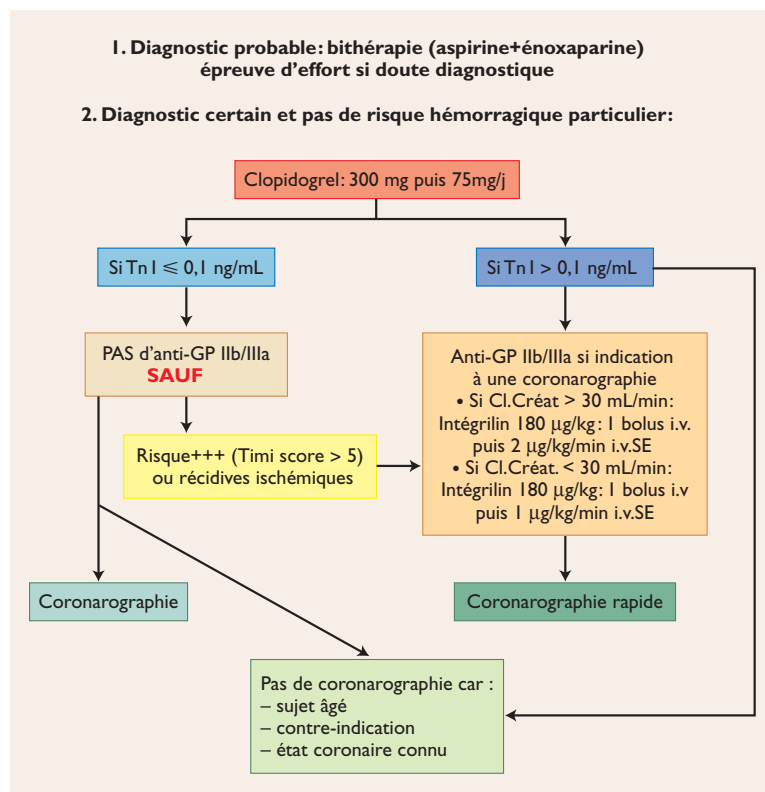
- I :** auscultation pulmonaire normale
II : crépitements à mi-champ ou galop
III : crépitements dans tout le champ pulmonaire
IV : choc cardiogénique

Clairance de la créatinine (Formule de Cockcroft)

$$= (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie (mg/L)} \times 7,2$$

Corriger pour les femmes en multipliant par 0,85

coronaire grave (v. l'article de N. Danchin). Les scores de risque classique tel le score Timi ont un intérêt limité, car ils ont été établis⁵ à partir d'essais randomisés ayant exclu les patients avec les risques de morbidité et de mortalité les plus élevés.² Le tableau I décrit les indicateurs pronostiques de décès dans le registre mondial GRACE (*Global registry on acute coronary events*) où tous les patients en angor instable ont été inclus.³ Il en ressort que la fonction ventriculaire gauche et la fonction rénale sont aussi associées à un risque d'événements ischémiques graves (décès ou infarctus) qui doivent être



1 Algorithme décisionnel dans l'angor instable (registre Paris : Pitié-Salpêtrière registry on ischaemic coronary syndromes). Tn I : troponine I ; Cl. Créat : clairance de la créatinine ; i.v. : voie intraveineuse ; i.v.SE : traitement intraveineux continu par seringue électrique.

impérativement évalués par le stade Killip et le calcul de la clairance de la créatinine (tableau II).⁴ L'insuffi-

sance cardiaque (Killip égal ou supérieur à 2) et l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) multiplie par 4 la morbidité et la mortalité coronaire à 1 mois.⁵ L'évaluation du risque hémorragique est tout aussi capitale, car les médicaments antithrombotiques sont la pierre angulaire de la prise en charge de l'angor instable. Ce sont les patients qui ont le risque d'événements ischémiques graves le plus élevé (environ 15 à 20 % à 1 mois) qui ont aussi le risque hémorragique le plus élevé (tableau III). En cas de doute diagnostique persistant (notamment chez les patients à faible risque), le test d'effort réalisé en l'absence d'anomalie de la fonction ventriculaire gauche permet alors le plus souvent d'établir une certitude diagnostique (fig. 1). Les cas difficiles sont à bien connaître. Ce sont des patients à haut risque dont la présentation est atypique : âge élevé,

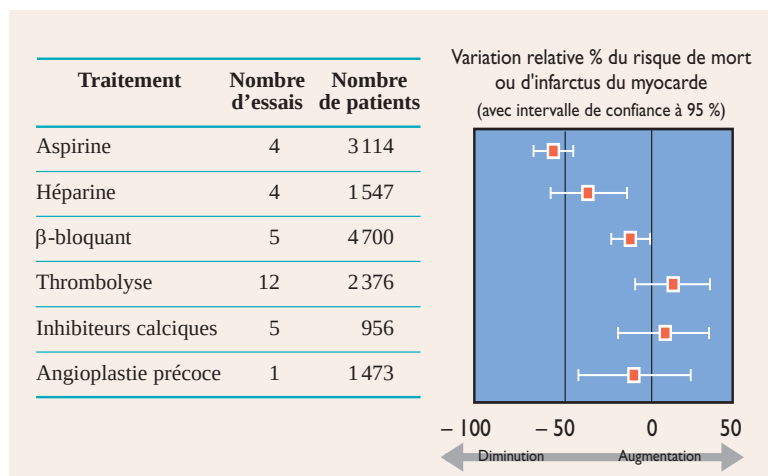
TABLEAU III

Facteurs pronostiques de survenue d'un saignement majeur (d'après le registre GRACE)

	OR	p
Âge > 80 ans	2,08	< 0,0001
Insuffisance rénale	1,85	0,03
Sexe féminin	1,51	0,018
Utilisation d'anti-GP IIb/IIIa	2,4	< 0,0001
Utilisation d'HNF	1,81	0,0096
Utilisation de diurétiques	2,20	0,0003
Cathétérisme cardiaque	2,86	< 0,0001

OR : odds ratio (rapport des cotes ou risque relatif estimé d'accident hémorragique majeur). p : probabilité que l'OR ne soit pas différent de 1. HNF : héparine non fractionnée (standard).

TRAITEMENT MÉDICAL DES SYNDROMES SANS SUS-DÉCALAGE DE ST



2

Approche médicale classique de l'angor instable. D'après réf. n° 6. Effets des thérapeutiques sur la réduction des décès et des infarctus à la phase aiguë de l'angor instable. Résultats obtenus à partir de méta-analyses d'essais randomisés.

diabète, contexte périopératoire. L'altération permanente ou transitoire des fonctions vitales (foie, reins, cerveau) en font des patients à haut risque, à la fois ischémique et hémorragique. Chez le sujet âgé, l'angor est rarement typique et se traduit volontiers par une dyspnée ou un bas débit cérébral à l'origine d'une chute traumatisante et d'erreurs diagnostiques. L'angor instable émerge souvent à l'occasion d'une maladie intercurrente qu'il faut identifier à tout prix : état fébrile, anémie, etc.

PRÉVENIR L'OCCLUSION CORONAIRE

Il s'agit d'empêcher l'évolution vers la thrombose coronaire complète et donc l'évolution vers l'infarctus du myocarde avec sus-décalage de ST.

Approche classique

Les grands essais cliniques des années 1990 ont démontré la nécessité d'une période de stabilisation médicale basée sur l'association d'aspirine, d'héparine et d'un β -bloquant (fig. 2).⁶

L'héparine non fractionnée réduit de plus de 80 % le risque d'évolution de l'angor instable vers l'infarctus du myocarde et divise par 3 l'incidence des angors instables réfractaires.⁷ De façon intéressante, les récurrences d'infarctus et les réactivations de l'angor après l'arrêt de ce traitement ont permis de démontrer l'intérêt de combi-

ner l'héparine à l'aspirine à la phase aiguë de l'angor instable, l'héparine standard pouvant être arrêtée après 4 à 6 j et l'aspirine devant être poursuivie au long cours dans le cadre de la prévention secondaire.⁸ L'administration d'un β -bloquant réduit la morbidité et la mortalité en prévenant les troubles du rythme ventriculaire graves et la rupture myocardique. La thrombolyse est inefficace et délétère dans l'angor instable. Les inhibiteurs calciques n'ont pas de bénéfice prouvé, en dehors de l'isoptine dans le postinfarctus. Enfin, les dérivés nitrés restent un traitement symptomatique efficace, tout particulièrement lorsqu'il existe un dysfonctionnement ventriculaire gauche systolique associé ; mais ils n'ont aucun bénéfice démontré sur la morbidité ou la mortalité.

Approche moderne

De la meilleure compréhension de la physiopathologie de l'angor instable et de la thrombogénèse est né le concept et le développement de la polythérapie antithrombotique qui a permis notamment l'essor des stratégies dites de revascularisation précoce par angioplastie (fig. 1). L'objectif est d'associer les différentes classes d'antithrombotiques pour bloquer chacune des étapes de la thrombogénèse : activation plaquettaire, agrégation plaquettaire, formation puis action de la thrombine (tableau IV).

Apport des héparines de bas poids moléculaire

Les héparines fractionnées et en particulier l'énoxaparine (Lovenox, 1 mg/kg/12h par voie sous-cutanée) réduisent de 20 % la morbidité et la mortalité coronaire par rapport à l'héparine non fractionnée (bolus de 70 unités internationales [UI]/kg puis perfusion continue de 15 UI/kg/h pour avoir un temps de céphaline activée entre 50 et 70 s).⁹ Ce bénéfice observé dès la 48^e h se maintient sur le long terme (à 43 j et à 1 an).

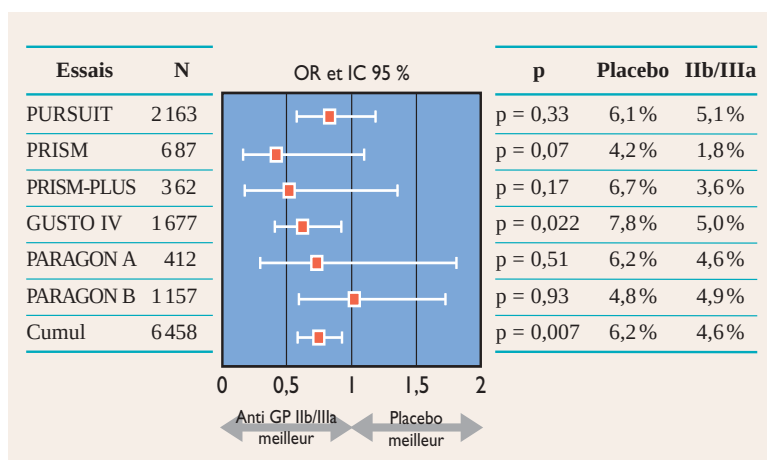
Outre sa meilleure efficacité, l'énoxaparine est mieux tolérée que l'héparine standard avec une réduction de moitié des complications hémorragiques majeures. Les héparines fractionnées ayant un effet anticoagulant plus prévisible et un moindre effet activateur plaquettaire que l'héparine classique, elles sont plus efficaces, mieux tolérées et plus faciles à utiliser chez les patients admis pour angor instable et allant bénéficier d'une angioplastie coronaire.¹⁰⁻¹²

TABLEAU IV

Intérêt des associations d'antithrombotiques pour bloquer chacune des étapes de la thrombogénèse

Étapes de la thrombogénèse	Médicaments actifs
Activation plaquettaire	Aspirine, ticlopidine, clopidogrel
Agrégation plaquettaire	Inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa
Formation de thrombine	Héparine standard, héparines fractionnées, héparinoïdes (anti-Xa)
Action de la thrombine	Héparine standard, antithrombines directes

Syndromes coronaires aigus



3 Réduction de la mortalité à 30 jours chez les patients diabétiques en angor instable et traités par inhibiteurs de la GP IIb/IIIa (d'après réf n° 16). OR: odds ratio (rapport des cotes ou risque relatif estimé d'accident hémorragique majeur). p: probabilité que l'OR ne soit pas différent de 1 (placebo = anti GP IIb/IIIa). IC 95%: intervalle de confiance à 95%.

L'énoxaparine a l'autorisation de mise sur le marché dans l'angor instable. Cependant, comme l'ensemble des héparines de bas poids moléculaire, elle est à employer avec précaution dans l'insuffisance rénale en raison du risque d'accumulation et donc de complications hémorragiques graves. Cela représente environ 30 % des patients admis pour angor instable.⁵ Une adaptation de la dose et une surveillance de l'activité anti-Xa sont indispensables chez les patients dont la fonction rénale est altérée.¹³

Thiénopyridines et aspirine

En association avec l'aspirine, le clopidogrel (Plavix, 75 mg/j), d'action plus rapide et mieux toléré que la ticlopidine (Ticlid), réduit de 30 % la morbidité et la mortalité coronaire (décès ou infarctus) par rapport à l'aspirine seule.¹⁴ Ce bénéfice précoce est observé chez l'ensemble des patients dès la 48^e h et se maintient sur le long terme au prix d'une augmentation de 1 % des saignements majeurs. L'utilisation de faible dose d'aspirine (75 mg/j) permet de réduire le risque d'hémorragie digestive lié à l'utilisation de cette association. Cette association est recommandée par toutes les sociétés savantes et vient d'obtenir une extension d'autorisation de mise sur le marché en France pour une durée de

1 an, qu'il ait eu un traitement par angioplastie ou non.¹⁵

Apport des inhibiteurs de la GP IIb/IIIa

Ces médicaments inhibent la phase finale commune de l'agrégation plaquettaire (interaction du fibrinogène avec son récepteur plaquettaire, la glycoprotéine IIb/IIIa). On distingue les molécules ayant une forte affinité et une vitesse de dissociation lente (anticorps monoclonal murin humanisé, abciximab, Réopro) et les molécules de faible affinité ayant une vitesse de dissociation rapide ou « petites molécules » (eptifibatide, tirofiban, lamifiban). Dans la prise en charge médicale de l'angor instable,¹⁶ ils réduisent de 9 % l'incidence des décès et des infarctus au prix d'une augmentation de 1 % des complications hémorragiques majeures. L'intérêt de cette classe thérapeutique n'est convaincant que chez les patients à très haut risque (élévation de la troponine I, diabète) où une réduction de 50 % de la morbidité et de la mortalité est obtenue (fig. 3).¹⁷

Recommandations

- Il convient d'associer l'aspirine, le clopidogrel et une héparine (trithérapie antithrombotique).
- Les héparines fractionnées apparaissent comme étant un meilleur choix

que l'héparine standard, en raison de leur relation plus prévisible entre dose et réponse, de leur moindre effet sur l'activation plaquettaire et de leur meilleure tolérance.

- On associe un inhibiteur de la GP IIb/IIIa lorsqu'on envisage une coronarographie pour réaliser une angioplastie, ou en cas d'ischémie réfractaire, d'élévation de la troponine ou d'autres facteurs de gravité en l'absence de stratégie invasive.

INDICATIONS DU TRAITEMENT MÉDICAL

Le traitement médical reste, en 2003, la pierre angulaire de la prise en charge de l'angor instable, qu'il soit ou non le préambule à une revascularisation coronaire. L'attitude de revascularisation systématique et précoce est une approche nouvelle et non accessible à tous pour des raisons logistiques, mais aussi en raison du manque de recul, en particulier chez les patients âgés.

En l'absence de revascularisation, le traitement médical est indiqué chez tous les patients. Il doit être considéré, comme l'unique action médicale de prime abord : chez les patients âgés, à partir de 80 ans ; dans le contexte périopératoire où il existe fréquemment un facteur favorisant facile à corriger (anémie, état de choc hémorragique, arrêt des traitements antithrombotiques ou anti-ischémiques) et où la revascularisation peut être délétère principalement en raison de l'état extracardiaque des patients. Cette approche médicale pure ne souffre que de peu de contre-indications. Les combinaisons d'antithrombotiques, et en particulier celle associant l'aspirine au clopidogrel et héparine (fractionnée ou non), apportent un bénéfice quelles que soient les caractéristiques des patients. L'utilisation des inhibiteurs de la Gp IIb/IIIa (pendant 72 h au maximum, selon l'autorisation de mise sur le marché) doit être réservée aux patients à risque élevé, c'est-à-dire ceux dont l'angor instable est réfractaire au traitement médical bien conduit, les patients ne pouvant bénéficier d'une revascularisation et déjà traités de façon optimale, ceux ayant une élévation de la troponine confirmée à plusieurs dosages, et enfin les patients diabétiques (fig. 3).

TRAITEMENT MÉDICAL DES SYNDROMES SANS SUS-DÉCALAGE DE ST

Le risque hémorragique est potentiellement élevé chez ces patients, car ces associations antithrombotiques sont utilisées de façon prolongée. Un β -bloquant, en dehors de l'insuffisance cardiaque aiguë et de la notion d'une maladie bronchique grave est indiqué chez tous les patients.

Lorsque le traitement médical est le préambule à une revascularisation, l'utilisation d'un traitement antithrombotique maximal permet de réduire les complications du geste d'angioplastie (v. l'article de M. Hamon, p. 629). Cette approche agressive est bien tolérée, car elle permet de réduire la durée d'hospitalisation et des traitements antithrombotiques.

CONCLUSION

Le traitement médical de l'angor instable reste incontournable en 2003. En effet, plus des 2 tiers des patients admis pour syndrome coronaire sans sus-décalage de ST ne bénéficieront pas d'une revascularisation myocardique. Dans les autres cas, le traitement médical reste un support indispensable lorsqu'il est le préambule à une revascularisation. Le développement d'essais randomisés de qualité et l'évaluation de nombreuses thérapeutiques antithrombotiques ont permis l'essor de la revascularisation par angioplastie qui concerne maintenant environ 25 à 30 % des patients admis pour angor instable. Trois enjeux importants permettront l'amélioration de leur prise en charge.

- Évaluer ces stratégies agressives chez les exclus des essais randomisés. Il s'agit de patients ayant une insuffisance rénale grave, une insuffisance cardiaque, un âge avancé, un antécédent hémorragique. Ils constituent au moins 40 % des patients tout venant et ont une morbidité et une mortalité multipliées par 4. Ils ont donc un bénéfice plus grand à tirer de ce type de prise en charge. L'évaluation de la tolérance (risque hémorragique) reste la pierre d'achoppement.
- Développer et évaluer une prise en charge expéditive de l'angor instable avec une revascularisation précoce comme dans l'infarctus avec sus-décalage de ST. Ce type d'approche, outre la réduction du temps d'hos-

pitalisation et de la durée des traitements antithrombotiques agressifs, devrait permettre de limiter la morbidité et la mortalité chez les patients exposés au plus haut risque : angor subintrant, dysfonctionnement ven-

triculaire gauche clinique, troubles du rythme ventriculaires graves.

- Développer des outils biologiques de surveillance afin d'adapter la dose des traitements antithrombotiques reste une ambition à satisfaire. ■

SUMMARY

Medical treatment in acute coronary syndrome

Jean-Philippe Collet, Rémi Choussat, Gilles Montalescot

Unstable angina is the most frequent acute coronary syndrome. Risk stratification to predict coronary morbidity and mortality and the risk of major haemorrhage are the key steps of the medical approach. Combined antithrombotic therapy (including aspirin, clopidogrel, low-molecular weight heparins and, eventually glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists) has led to a substantial reduction of major coronary events with a good tolerance because of the short duration of such aggressive strategy. This combined antithrombotic also allowed to increase the benefit of an early invasive strategy including coronary angiogram with stent percutaneous coronary angioplasty.

Rev Prat 2003 ; 53 : 624-8

RÉFÉRENCES

1. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q-Wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-206.
2. Antman E, Cohen M, Bernink P, et al. The TIMI risk score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
3. Fox KAA, Goldberg RJ, Pieper K, et al. Predictors of in-hospital mortality in the global registry of acute coronary events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 4: 626.
4. Jacobs DR Jr, Kroencke C, Crow R, et al. Predict: A simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina: the Minnesota Heart Survey. *Circulation* 1999; 100: 599-607.
5. Collet JP, Montalescot G, Fine E, et al. Enoxaparin in unstable angina patients who would have been excluded from randomized pivotal trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 8-14.
6. Ganger CB. In: Califf RM (ed). *Acute coronary care*. Philadelphia, PA: Mosby, 1995 : chap 42.
7. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-11.
8. Theroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992; 327: 141-5.
9. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/Non-Q-Wave myocardial infarction. TIMI 11B-Essence meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602-8.
10. Montalescot G, Collet JP, Lison L, et al. Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 110-4.
11. Collet JP, Montalescot G, Drobinski G, et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001; 103: 658-3.
12. Choussat R, Montalescot G, Collet JP, et al. A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1943-50.
13. Collet JP, Montalescot G, Choussat R, Lison L, Ankri A. Enoxaparin in unstable angina patients with renal failure. *Int J Cardiol* 2001; 80: 81-2.
14. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trials investigators (CURE). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
15. Steinhubl SR, Berger S, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; 288: 2411-7.
16. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glyco-protein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189-98.
17. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767-71.